



⑪ Aktenzeichen: 101 31 543.0
⑫ Anmeldetag: 29. 6. 2001
⑬ Offenlegungstag: 16. 1. 2003

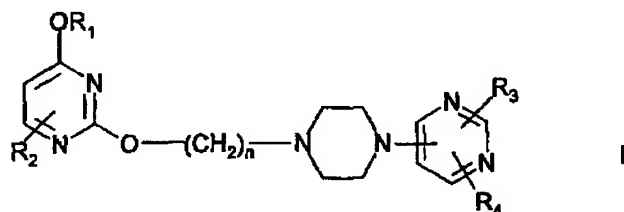
⑦① Anmelder:
Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

⑦② Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München

⑦③ Erfinder:
Starck, Dorothea, 67059 Ludwigshafen, DE;
Blumbach, Kai, 79585 Steinen, DE; Buschmann,
Ernst, 67069 Ludwigshafen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Pyrimidinoxyalkylpiperazine und ihre therapeutische Verwendung
⑤⑦ Beschrieben werden Pyrimidinoxyalkylpiperazine der
Formel



worin R₁, R₂, R₃, R₄ und n bestimmte Bedeutungen haben. Die Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf die Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors ansprechen, und zeichnen sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus.

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinoxalkylpiperazine und ihre therapeutische Verwendung. Die Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen

brauchbar, die auf die Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors ansprechen.

[0002] Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

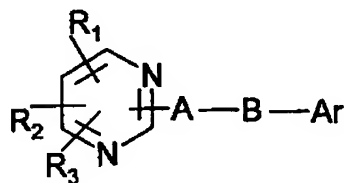
[0003] Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen des zentralen Nervensystems, zu denen z. B. Schizophrenie, Depression oder Parkinson-Krankheit zählen. Die Behandlung dieser und anderer

Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

[0004] Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren. In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonmittel zu vermitteln scheint (J. C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

[0005] Da D₃-Rezeptoren hauptsächlich im limbischen System exprimiert werden, wird angenommen, dass ein selektiver D₃-Ligand wohl die Eigenschaften bekannter Antipsychotika, nicht aber ihre Dopamin-D₂-Rezeptor-vermittelten neurologischen Nebenwirkungen haben sollte (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

[0006] Die WO 96/02519 offenbart substituierte Pyrimidinverbindungen der Formel

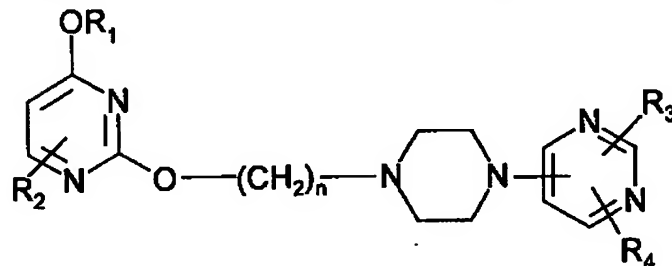


worin R₁, R₂, R₃, A, B und Ar bestimmte Bedeutungen haben. Die Verbindungen der WO 96/02519 sind selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden und unter anderem wirksam zur Behandlung von Schizophrenie, Depression und Psychosen.

[0007] Es ist wünschenswert, über selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden zu verfügen, die eine hohe Bioverfügbarkeit, insbesondere eine hohe Zerebralverfügbarkeit, aufweisen. Verbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit weisen den Vorteil auf, dass eine gegebene Schwellenkonzentration des Arzneimittels am Wirkort mit einer niedrigeren oral zu verabreichenden Dosis erreicht werden kann. Umgekehrt wird bei Verabreichung einer gegebenen Dosis eine höhere Konzentration des Arzneimittels am Wirkort erreicht.

[0008] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden zur Verfügung zu stellen, die eine hohe Bioverfügbarkeit aufweisen.

[0009] Diese Aufgabe wird durch Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I gelöst



worin

n für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,

R₁ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Phenylrest durch einen oder mehrere unter C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht,

R₂ für H, C₁-C₆-Alkyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, NH₂ oder C₁-C₆-Halogenalkyl steht,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, Pyrrolyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, OH, Halogen oder C₁-C₆-Halogenalkyl, Phenyl, Cyano oder Nitro ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, stehen,

mit der Maßgabe, dass die Reste R₃ und R₄ am Pyrimidinring zueinander und zum Piperazinsubstituenten am Pyrimidinring jeweils in m-Stellung (meta-Stellung) angeordnet sind, und wenigstens einer der Reste R₃ und R₄ für C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Hydroxyalkyl, welches jeweils eine verzweigte Alkylkette aufweist oder über ein sekundäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, oder Trifluormethyl steht,

sowie deren Piperazin-N-Oxide und Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

[0010] Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung bedeuten:

Halogen: Fluor, Chlor, Brom oder Iod;

C₁-C₆-Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl,

1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-3-methylpropyl;

C₁-C₆-Alkoxy: C₁-C₆-Alkyloxy mit einem C₁-C₆-Alkylrest, wie vorstehend genannt;

C₁-C₆-Halogenalkyl: einen C₁-C₆-Alkylrest, wie vorstehend genannt, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert sind;

C₁-C₆-Hydroxyalkyl: einen C₁-C₆-Alkylrest, wie vorstehend genannt, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxygruppen ersetzt sind;

C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Hydroxyalkyl, das über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom gebunden ist: einen (Hydroxy)Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin das Kohlenstoffatom, über das der (Hydroxy)Alkylrest mit dem Grundmolekül verbunden ist, mit 2 oder 3 weiteren Kohlenstoffatomen im (Hydroxy)Alkylrest verbunden ist; wie 1-Methylethyl, 1-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, 1-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-3-methylpropyl, oder die genannten Reste, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxygruppen ersetzt sind.

[0011] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht vorzugsweise wenigstens einer der Reste R₃ und R₄ für C₃-C₆-Alkyl, welches über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, vorzugsweise 1-Methylethyl oder 1,1-Dimethylethyl, oder C₃-C₆-Hydroxyalkyl, welches über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, vorzugsweise 2-Hydroxy-1-methylethyl oder 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl.

[0012] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht R₁ vorzugsweise für H oder Benzyl, dessen Phenylrest durch einen oder mehrere, vorzugsweise 1, 2 oder 3, C₁-C₆-Alkoxyreste substituiert sein kann, z. B. 3,4-Dimethoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl oder 2,5-Dimethoxybenzyl.

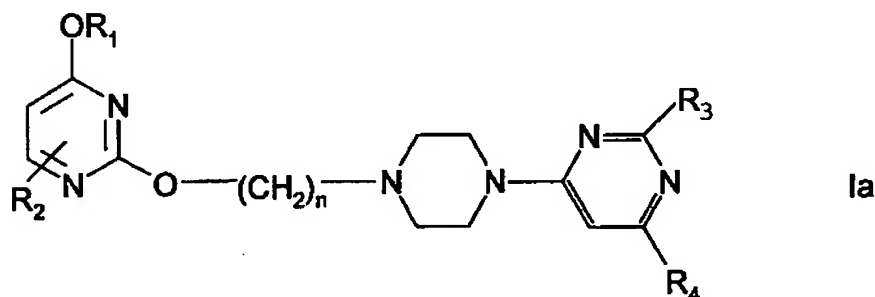
[0013] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht R₁ insbesondere für H.

[0014] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht R₁ vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Difluormethyl; insbesondere für H oder OH.

[0015] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I stehen R₃ und R₄ vorzugsweise unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann.

[0016] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht n vorzugsweise für 3 oder 4.

[0017] Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Pyrimidinoxalkylpiperazine sind solche der Formel Ia



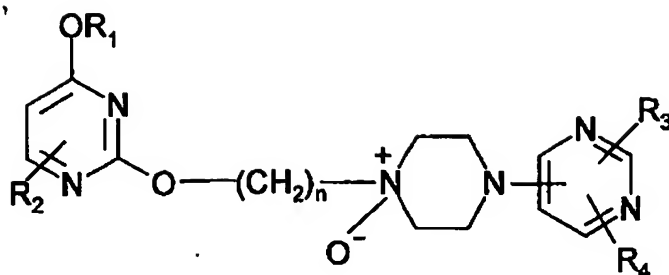
worin R₁, R₂, R₃, R₄ und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen und bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

[0018] Stärker bevorzugte Ausführungsformen der Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia sind solche, worin R₃ für C₃-C₆-Alkyl, welches über ein tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, steht und R₄ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht.

[0019] Andere bevorzugte Ausführungsformen der Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia sind solche, worin R₃ für Trifluormethyl steht, und R₄ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl oder Phenyl steht.

[0020] Die Erfindung umfasst auch die Säureadditionssalze der Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, S. 224 ff, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

[0021] Die Erfindung betrifft auch die Piperazin-N-oxide von Verbindungen der Formel I, die durch die folgende Formel dargestellt werden können

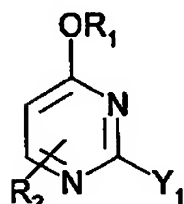


[0022] Sie werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel I mit einem Oxidationsmittel, insbesondere einem anorganischen oder organischen Peroxid oder Hydroperoxid, wie Wasserstoffperoxid, Percarbonsäuren, wie Peressigsäure, Perbenzoesäure oder m-Chlorperbenzoesäure behandelt.

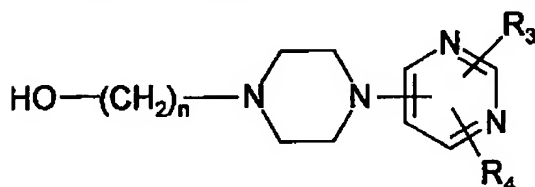
15 [0023] Die Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I sind auf verschiedene Art und Weise herstellbar. Vorzugsweise werden sie durch eines der folgenden Verfahren A oder B erhalten.

Verfahren A

20 [0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind erhältlich, indem man eine Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt



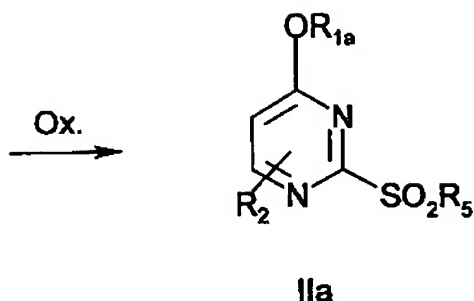
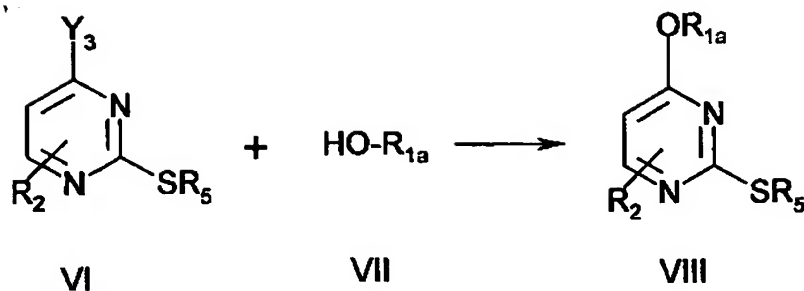
worin Y₁ für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe, wie Halogen, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylsulfinyl oder dergleichen, steht und R₁, R₂, R₃, R₄ und n die bereits angegebene Bedeutung haben.

[0025] Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden. Beispiele für solche Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie z. B. Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligruin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie z. B. Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tertbutylether, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie z. B. Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglykol, Ester, wie z. B. Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie z. B. Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie z. B. Pyridin, cyclische Harnstoffe, wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon.

[0026] Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Verdünnungsmittels durchgeführt. Die Reaktion findet bevorzugt unter Zusatz einer geeigneten Base statt. Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat, wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung, wie Butyllithium oder ein Alkaliamid, wie Lithiumdiisopropylamid, dienen.

[0027] Die Verbindungen der Formel II sind bekannt oder können auf übliche Weise hergestellt werden.

[0028] Verbindungen der Formel II, worin Y₁ für C₁-C₆-Alkylsulfonyl steht, können z. B. durch eine zweistufige Umsetzung erhalten werden, wobei zunächst ein Mercaptopyrimidin der Formel VI, worin Y₃ für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod steht, und R₅ für C₁-C₆-Alkyl steht, mit einem Alkohol der Formel VII umgesetzt wird, worin R_{1a} die für R₁ angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von H hat und das erhaltene Zwischenprodukt der Formel VIII mit einem Oxidationsmittel zur Oxidation der C₁-C₆-Alkylthio- zur C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppe oxidiert.



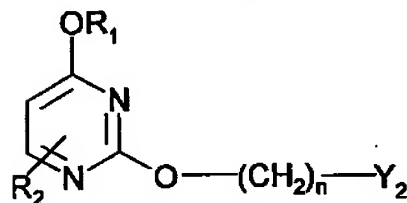
[0029] Geeignete Oxidationsmittel sind beispielsweise Halogene, wie Chlor oder Brom, Peroxide oder Persäuren, wie Wasserstoffperoxid, Perbenzoesäure, Perhalogenate, wie Natriumperiodat, übergangsmetallische Oxidationsmittel, wie Dinatriumwolframat oder Kaliumpermanganat, und dergleichen.

[0030] In der Verbindung der Formel IIa kann der Rest R_{1a} gewünschtenfalls durch übliche Methoden der Schutzgruppenentfernung in Wasserstoff umgewandelt werden. Vorzugsweise erfolgt diese Umwandlung jedoch nach der Umsetzung der Verbindung der Formel IIa mit der Verbindung der Formel III.

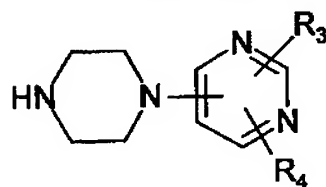
[0031] Die Verbindungen der Formel III können nach üblichen Verfahren, z. B. auf analoge Weise wie in der WO 97/25324 beschrieben, hergestellt werden.

Verfahren B

[0032] Die erfindungsgemäßen Verfahren können auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V umsetzt



worin Y_2 für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyloxy oder C_6 - C_{10} -Arylsulfonyloxy, steht und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die bereits angegebene Bedeutung haben.

[0033] Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel und in Gegenwart einer Base. Geeignete Verdünnungsmittel und Basen sind die vorstehend genannten.

[0034] Die Verbindungen der Formel V sind bekannt bzw. können auf übliche Weise, z. B. nach analogen Verfahren zu den in der WO 97/25324 beschriebenen hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel IV können auf übliche Weise hergestellt werden, z. B. indem man eine Verbindung der Formel II mit einem α, ω - C_2 - C_6 -Alkandiol umsetzt und im erhaltenen Zwischenprodukt die aliphatische OH-Gruppe in eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe umwandelt.

[0035] Bei den erfindungsgemäßen Pyrimidinoxalkylpiperazinen handelt es sich um selektive Dopamin- D_3 -Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und auf Grund ihrer geringen Affinität zum D_2 -Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D_2 -Rezeptor-Antagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin- D_3 -Liganden ansprechen, d. h. sie sind zur Behandlung von solchen Erkrankungen wirksam, bei denen eine Beeinflussung (Modulation) der Dopamin- D_3 -Rezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbilds oder zum Ausheilen der Krankheit führt. Derartige Erkrankungen sind z. B. Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, affektive Störungen,

neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen, Psychosen, Aufmerksamkeitsstörungen (Attention Deficit Disorders), amnestische und kognitive Störungen, wie Lern- und Gedächtnisschwäche (Impaired Cognitive Function), Depression und Suchterkrankungen.

[0036] Zu Suchterkrankungen gehören die durch den Missbrauch von psychotropen Substanzen, wie Arzneimittel oder Drogen, verursachte psychische Störungen und Verhaltensstörungen sowie andere Suchterkrankungen, wie beispielsweise die Spielsucht (Impulse Control Disorders not elsewhere classified). Suchterzeugende Substanzen sind beispielsweise: Opioide (z. B. Morphin, Heroin, Codein); Kokain; Nikotin; Alkohol; Substanzen, die mit dem GABA-Chlorid-Kanal-Komplex interagieren, Sedativa, Hypnotika oder Tranquilizer, beispielsweise Benzodiazepine; LSD; Cannabinoide; psychomotorische Stimulanzien, wie 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy); Amphetamin und amphetaminartigen Substanzen wie Methylphenidat oder sonstige Stimulanzien einschließlich Koffein. Als suchterzeugende Substanzen kommen insbesondere Opioide, Kokain, Amphetamin oder amphetaminartige Substanzen, Nikotin und Alkohol in Betracht.

[0037] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von affektiven Störungen; neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen und Psychosen, der Schizophrenie, der Depression oder von Suchterkrankungen eingesetzt.

[0038] Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Verabreichung jedoch oral.

[0039] Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe.

[0040] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Pyrimidinoxyalkylpiperazine und/oder deren Salze enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiernmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

[0041] Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

Beispiele

Beispiel 1

4-[4-(3-{[4-(Benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}propyl)-1-piperazinyl]-2,6-di-tert-butylpyrimidin

Herstellung der Ausgangsprodukte

A1) 4-(Benzyloxy)-2-(methylmercapto)pyrimidine

[0042] Eine Suspension von 6,8 g (227 mmol) Natriumhydrid (80%ig) in 150 ml Dioxan wurde unter Schutzgas tropfenweise mit 16,4 g (151 mmol) Benzylalkohol versetzt und 30 min bei 100°C gerührt. Zu dieser Suspension tropfte man bei 50°C eine Lösung von 24,3 g (151 mmol) 4-Chlor-2-(methylmercapto)pyrimidin in 100 ml Dioxan und rührte weiter zwei Stunden bei 50°C nach. Nach beendeter Reaktion wurde mit Eisessig angesäuert, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und evaporiert.

Ausbeute: 12,5 g (87% d. Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.5 (s, 3H); 5.5 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 7.4–7.5 (m, 5H); 8.3 (d, 1H).

A2) 4-(Benzyloxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin

[0043] 34,7 g (150 mmol) A1) wurden im Zweiphasensystem Dichlormethan/Wasser (Volumenverhältnis 4/3) bei –5° bis 0°C bis zur Sättigung der Lösung mit Chlorgas behandelt. Anschließend wurde mit Stickstoff gespült und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und evaporiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan mit 1% Methanol).

Ausbeute: 17 g (46% d. Theorie) eines farblosen Öls

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.3 (s, 3H); 5.5 (s, 2H); 6.9 (d, 1H); 7.3–7.5 (m, 5H); 8.5 (d, 1H).

B1) 2,6-Di-tert-butyl-4-pyrimidinol

[0044] Der Aufbau des obigen Pyrimidins erfolgte in an sich bekannter Weise durch Kondensation von 2,2-Dimethylpropionamidin mit Trifluoressigsäureethylester und Natriumethylat in Ethanol, siehe Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The Pyrimidins, S. 189 ff., D. J. Brown et al. (Eds.) John Wiley and Sons, 1994.

Smp. 169.

B2) 2,6-Di-tert-butyl-4-chlor-pyrimidin

[0045] Das Hydroxypyrimidin aus Stufe B1) wurde mit Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in an sich bekannter Weise in die Chlorverbindung überführt, siehe Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The Pyrimidins, S. 329 ff, John Wiley and Sons, 1994.
Die Verbindung liegt als gelbliches Öl vor.

B3) 2,6-Di-tert-butyl-4-(1-piperazinyl)pyrimidin

[0046] 18 g (0,18 Mol) Piperazin wurden in 25 ml Ethanol gelöst. Unter Sieden bei Rückfluss tropfte man eine Lösung von 7,2 g (0,03 Mol) des gemäß B2) erhaltenen Chlorids, gelöst in 10 ml Ethanol, innerhalb 1 h dazu. Nach 30 min ließ man das Gemisch abkühlen. Der Ansatz wurde dann mit 200 ml Wasser versetzt und mit insgesamt 200 ml Methylenchlorid in mehreren Portionen extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde anschließend mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt die gewünschte Verbindung als gelbliches Öl, das roh weiter verarbeitet wurde.
Ausbeute: 98% d. Theorie.

B4) 3-[4-(2,6-Di-tert-butyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-1-propanol

[0047] Eine Lösung von 5,0 g (36 mmol) 3-Brom-1-propanol in 40 ml Tetrahydrofuran wurde nacheinander mit 3,7 g (36 mmol) Triethylamin; 8,33 g (30 mmol) der unter B3) beschriebenen Verbindung sowie 30 mg Natriumiodid versetzt und 14 h unter Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung filtrierte man von den Salzen ab, engte die Mutterlauge im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und wusch die organische Phase zweimal mit Wasser. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat evaporiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 97/3).
Ausbeute: 5,4 g (83% d. Theorie)
1H-NMR (CDCl₃): δ = 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.8 (q, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.7 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 3.9 (t, 2H); 6.2 (s, 1H).

Herstellung der Titelverbindung

[0048] 2,3 g (6,8 mmol) der unter B4) hergestellten Verbindung wurden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (8,5 mmol) Natriumhydrid deprotoniert und mit einer Lösung von 1,8 g (6,8 mmol) der oben unter A2) hergestellten Verbindung in 15 ml DMF versetzt, nach 16 h bei Raumtemperatur mit Eiswasser hydrolysiert und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat evaporiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 97/3).
Ausbeute: 0,9 (25% d. Theorie)
1H-NMR (CDCl₃): δ = 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.5–2.6 (m, 6H); 3.6 (m, 4H); 4.5 (t, 2H); 5.5 (m, 2H); 6.3 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.3–7.5 (m, 5H); 8.2 (d, 1H).

Beispiel 2

2-[3-14-(2,6-Di-tert-butyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propoxy}-4-pyrimidinol

[0049] 0,4 g (0,8 mmol) der im Beispiel 1 beschriebenen Verbindung wurden in 40 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 10 Mol-% Palladium auf Kohle bei Atmosphärendruck mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion filtrierte man vom Katalysator ab, engte das Filtrat ein und reinigte den Rückstand chromatographisch auf (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 97/3).
Ausbeute: 0,25 (76% d. Theorie).
1H-NMR (CDCl₃): δ = 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.6 (m, 4H); 4.5 (t, 2H); 6.1 (d, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).
C₂₃H₃₆N₆O₄S (428,6)
Smp.: 149–151°C.

[0050] In analoger Weise wurden die folgenden Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Beispiel 3

4-(Benzyloxy)-2-(4-[4-[2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]butoxy)-5-methylpyrimidin

Smp. 88–90°C (Hydrochlorid).

Beispiel 4

4-(Benzyloxy)-2-(3-[4-[2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]propoxy)-5-methylpyrimidin

Smp. 116–120°C (Hydrochlorid).

Beispiel 5

2-(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propoxy)-5-methyl-4-pyrimidinol

Smp. 94–96°C (Hydrochlorid).

Beispiel 6

4-[4-(3-{[4-(Benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}propyl)-1-piperazinyl]-2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidin

Smp. 87°C (Hydrochlorid).

Beispiel 7

2-(4-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}butoxy)-5-methyl-4-pyrimidinol

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.4 (s, 9H); 1.6 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 2.5 (t, 2H); 2.6 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 4.4 (t, 2H); 6.6 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 10.4 (br, OH).

C₂₂H₃₁F₃N₆O₂ (468,5)

[M+H⁺] = 469,3.

Beispiel 8

2-(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propoxy)-4-pyrimidinol

Smp. 164–165°C.

Beispiel 9

2-(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propoxy)-6-methyl-4-pyrimidinol

Smp. 155–156°C.

Beispiel 10

2-tert-Butyl-4-(4-{3-[(4-methoxy-2-pyrimidinyl)oxy]propyl}-1-piperazinyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin

C₂₁H₂₉F₃N₆O₂ (454,5).

Beispiel 11

4-[4-(4-{[4-(benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}butyl)-1-piperazinyl]-2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidin

Smp. 79–80°C (Hydrochlorid).

Beispiel 12

4-[4-(3-{[4-(Benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}propyl)-1-piperazinyl]-2-tert-butyl-6-propylpyrimidin

Smp. 146–148°C (Fumarat).

Beispiel 13

2-{3-[4-(2-tert-butyl-6-propyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propoxy}-4-pyrimidinol

Smp. 168–169°C (Fumarat).

Beispiele für galenische Applikationsformen

A) Tabletten

[0051] Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepresst:

40 mg Substanz des Beispiels 2

120 mg Maisstärke

13,5 mg Gelatine

45 mg Milhzucker

2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister).

B) Dragees

20 mg Substanz des Beispiels 2

60 mg Kernmasse

70 mg Verzuckerungsmasse.

[0052] Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60 : 40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Biologische Untersuchungen – Rezeptorbindungsstudien

1) D₃-Bindungstest

[0053] Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

[0054] Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Bindungstests

[0055] Für den D₃-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10⁶ Zellen/250 ml Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM ¹²⁵Iodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶ M Spiperon bestimmt.

[0056] Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

[0057] Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nicht lineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D₂-Bindungstest

Zellkultur

[0058] HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D_{2A}-Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax TM und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO₂ bei 37°C gehalten.

[0059] Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3–5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4°C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifugation bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Rezeptorbindungstests

Dopamin-D₂-Rezeptor "low affinity state" mit ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

[0060] Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1 × 10⁵ Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM ¹²⁵I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung) oder Prüfsubstanz.

[0061] Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

[0062] Die Auswertung erfolgte wie oben.

[0063] Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nicht lineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC₅₀-Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor (< 1 µmolar, insbesondere < 100 nmolar) und binden selektiv an den D₃-Rezeptor.

[0065] Die Testsubstanzen wurden männlichen Wistar-Ratten in Parallelversuchen jeweils intravenös (Schwanzvene, 2 mg/kg Körpergewicht) und oral (Schlundsonde, 10 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Zur intravenösen Verabreichung wurde die Testverbindung in physiologischer Kochsalzlösung mit 1 Vol-% Dimethylsulfoxid, zur oralen Verabreichung in Wasser mit 0,5% Hydroxymethylpropylcellulose gelöst. Nach verschiedenen Zeitpunkten (intravenös: 0,083; 0,25; 0,5; 2; 8 und 24 h; oral: 0,5; 1; 3; 8 und 24 h) nach der Verabreichung wurden zwei Ratten mittels Distickstoffoxid betäubt und eine Blutprobe entnommen. Durch Zentrifugation wurden Plasmaproben gewonnen, in denen die Konzentration der Testverbindung durch gekoppelte Flüssigkeitschromatographie/Massenspektroskopie bestimmt. Aus den erhaltenen Ergebnissen wurden die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC, area under the plasma level time curve) anhand der Trapezmethode $\left[\frac{(t_n - t_{n-1}) \times (c_n + c_{n-1})}{2} \right]$, worin t_n der Bestimmungszeitpunkt und t_{n-1} der vorhergehende Bestimmungszeitpunkt sind und c_n bzw. c_{n-1} die Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt t_n bzw. t_{n-1} sind]. Die Bioverfügbarkeit wurde gemäß der Formel

$$AUC_{\text{oral}} \times \text{Dosis}_{\text{intravenös}}$$

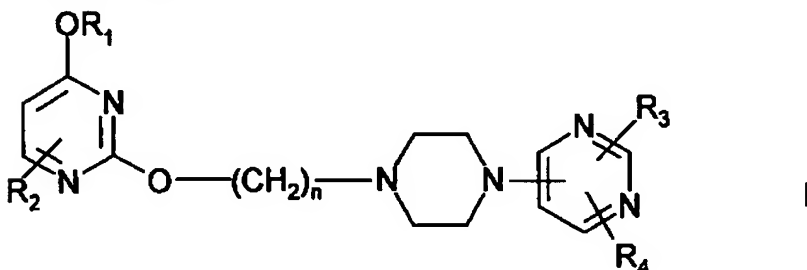
$$AUC_{\text{intravenös}} \times \text{Dosis}_{\text{oral}}$$

bestimmt.

[0066] Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit aufwiesen als Vergleichsverbindungen, die nicht der Formel I entsprechen.

Patentansprüche

1. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I:



worin:

n für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,

R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-(C₁-C₆-alkyl), worin der Phenylrest durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht,

R₂ für H, C₁-C₆-Alkyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, NH₂ oder C₁-C₆-Halogenalkyl steht,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, Pyrrolyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, OH, Halogen oder C₁-C₆-Halogenalkyl, Phenyl, Cyano oder Nitro ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, stehen, mit der Maßgabe, dass die Reste R₃ und R₄ am Pyrimidinring zueinander und zum Piperazinsubstituenten am Pyrimidinring jeweils in m-Stellung angeordnet sind, und wenigstens einer der Reste R₃ und R₄ für C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Hydroxyalkyl steht, welches jeweils eine verzweigte Alkylkette aufweist oder über ein sekundäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, oder Trifluormethyl steht,

sowie deren Piperazin-N-Oxide und Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

2. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 1, worin wenigstens einer der Reste R₃ und R₄ für C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Hydroxyalkyl steht, welches jeweils über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist.

3. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin R₁ für H oder Benzyl, dessen Phenylrest durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkoxyreste substituiert sein kann, steht.

4. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 3, worin R₁ für H steht.

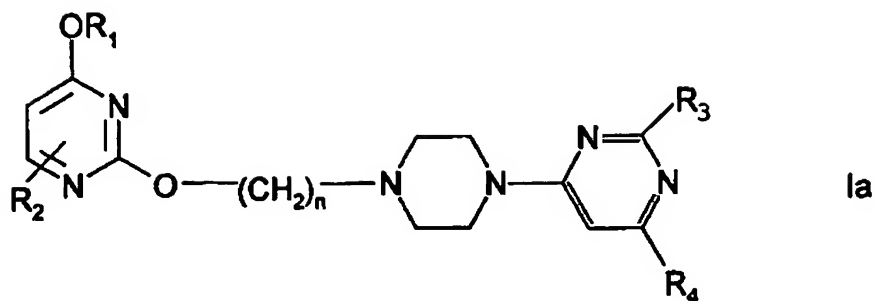
5. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R₂ für H, Methyl, Ethyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Difluormethyl steht.

6. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 5, worin R₂ für H oder OH steht.

7. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R₃ und R₄ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, stehen.

8. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin n für 3 oder 4 steht.

9. Pyrimidinoxalkylpiperazine nach Anspruch 1 der Formel Ia



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

10. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia nach Anspruch 9, worin

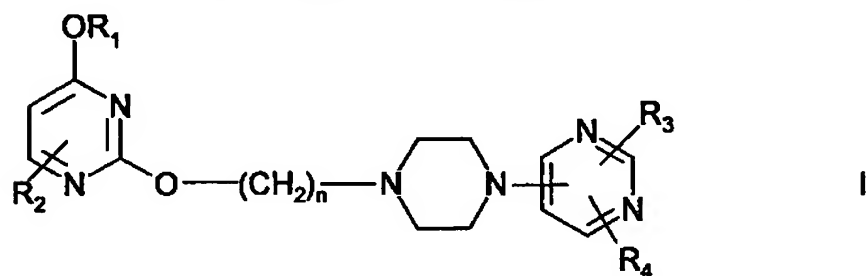
R_3 für C_3 - C_6 -Alkyl steht, welches über ein tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, steht, und R_4 für C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht.

15

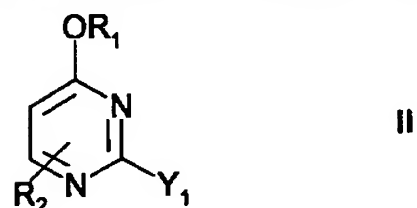
11. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia nach Anspruch 9, worin R_3 für Trifluormethyl steht, und R_4 für C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl oder Phenyl steht.

12. Verfahren zur Herstellung eines Pyrimidinoxalkylpiperazins der Formel I

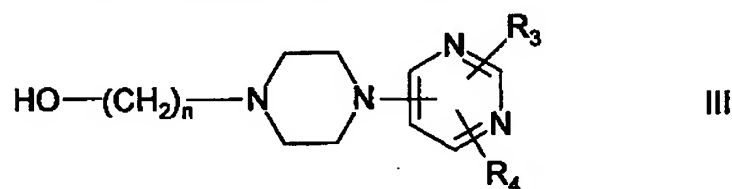
20



bei dem man eine Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III umsetzt

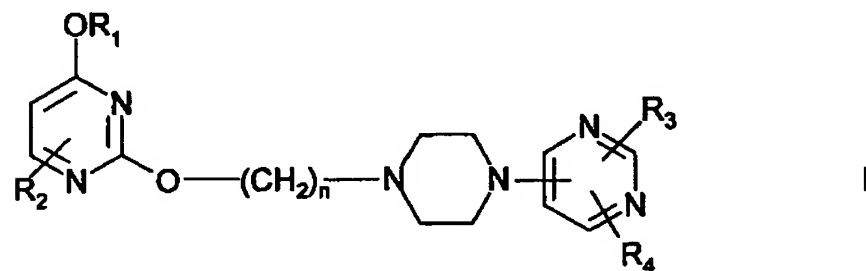


worin Y_1 für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht und

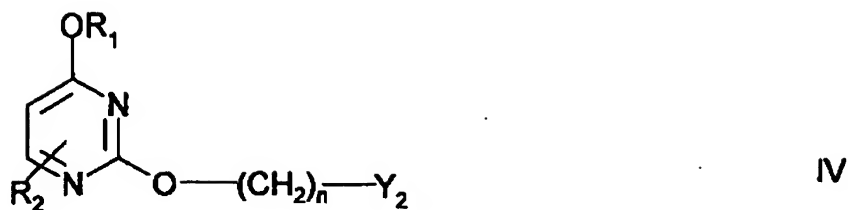
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

13. Verfahren zur Herstellung eines Pyrimidinoxalkylpiperazins der Formel I

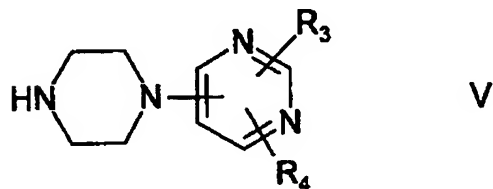
55



bei dem man eine Verbindung der Formel IV



10 mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt



20 worin Y₂ für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht und
R₁, R₂, R₃, R₄ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

14. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

15. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors ansprechen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.